

# Chemische communicatie bij prikkeloverdracht in de synaps

Citation for published version (APA):

Jolles, J. (1980). Chemische communicatie bij prikkeloverdracht in de synaps. *Chemisch magazine*, 228-229.

## Document status and date:

Published: 01/04/1980

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



# Chemische communicatie bij prikkeloverdracht in synaps

De chemische communicatie tussen cellen in het endocriene systeem en het zenuwstelsel verloopt analoog. In beide systemen wordt een chemische boodschapper (respectievelijk hormoon en neurotransmitter) uit de ene cel vrijgemaakt en via het extracellulaire medium vervoerd naar een andere cel, waar hij de boodschap aan een zogenoemde receptor afgeeft. Het hormoon heeft via de bloedbaan gemiddeld tientallen centimeters, de neurotransmitter via de synaptische spleet circa 20 nanometer af te leggen (fig. 4). Het zal daarom duidelijk zijn dat hormonale invloeden pas op langere termijn effect sorteren. Een ander verschil ligt in de morfologie van het zenuwstelsel. Zenuwcellen hebben een bij uitstek communicatieve vorm (fig. 2 en 5A). Aan het cellichaam kunnen een aantal korte uitlopers onderscheiden worden, de dendrieten (d) en één lange, het axon (a). Het axon vertakt zich vele malen en verdikt zich tenslotte tot eindknopjes waarvan er per cel 1000 tot 10 000 kunnen voorkomen (fig. 5B). Deze knopjes maken contact met andere neuronen en deze contactplaats wordt ook wel de synaps genoemd. Als hersenweefsel wordt gehomogeniseerd voor biochemisch onderzoek snoert het eindknopje zich af van het axon en vormt daarbij een soort minicel (synaptosoom). De synaptosoom bevat kleine, ronde, membraan-omsloten structuren die synaptische blaasjes worden genoemd. Deze kleine blaasjes bevatten de neurotransmittermolekulen die zorgen voor de chemische communicatie tussen de pre- en de postsynaptische cel: zodra een elektrische prikkel via het axon bij het synaptische gedeelte aankomt, wordt de inhoud van de synaptische blaasjes uitgestoten in de synaptische spleet tussen pre- en postsynaptische membraan. De neurotransmittermolekulen veroorzaken veranderingen in de postsynaptische membraan, waardoor uiteindelijk een elektrische prikkel in die cel wordt opgewekt.

Over de moleculaire processen die daarbij een rol spelen is door neurobiochemisch onderzoek de laatste 15 jaar het één en ander bekend geworden. Volgens de huidige inzichten bestaat de membraan uit een bilaag van fosfolipiden: deze molekulen hebben een ionische kopgroep en een alifatische staart. Doordat de staarten naar elkaar toegeëind zijn, ontstaat een soort sandwich met een hydrofobe bilaag, waarvan de ionische, hydrofiele kopgroep naar cytoplasma en extracellulaire vloeistof zijn gericht (fig. 5C). Hierdoor wordt naar twee kanten een effectieve barrière opgeworpen: de meeste stoffen kunnen alleen met behulp van een speciaal transportsysteem door de membraan vervoerd worden, en ook ionen kunnen er niet zomaar doorheen. Eiwitmolekulen zijn min of meer hecht aan de bilaag verbonden; er zijn eiwitten die losjes 'drijven' in de lipidenzee, terwijl andere er hecht aan verbonden zijn en er zelfs doorheen kunnen steken. Door hun omvang kunnen eiwitten de structuur van de membraan bepalen, maar ook de enzymatische processen daarin.

## Tweede boodschapper-model

Het mechanisme waardoor extracellulaire effectoren zoals hormonen en neurotransmitters hun boodschap binnen de cel effectueren, wordt goed beschreven met het 'tweede boodschapper'-model, zoals geformuleerd door de Nobelprijswinnaar E.W. Sutherland. De essentie van zijn concept is dat de extracellulaire effektor gezien moet worden als een eerste boodschapper. Na interactie met de membraan wordt in de cel een tweede boodschapper (het cyclische adenosinemonofosfaat of cAMP) vrijgemaakt, die een secundaire invloed heeft op allerlei intracellulaire processen.

In de figuren 5C en 6 (onderhelft) is de werking van een neurotransmitter beschreven in termen van het tweede boodschapper concept. Duidelijke aanwijzingen dat cAMP als tweede boodschapper fungeert, zijn

verkregen voor de werking van de neurotransmitters dopamine en noradrenaline op de postsynaptische cel. Van de neurotransmitter acetylcholine (ACh) konden de receptor en het enzym verantwoordelijk voor de inaktivering (acetylcholinesterase, AChE) uit de postsynaptische membraan worden geïsoleerd (fig. 6, linksonder). Acetylcholine beïnvloedt echter via andere tweede boodschappers (cGMP,  $Ca^{2+}$ ) de processen in de cel.

Van cAMP is bekend dat het zijn regulerende werking als tweede boodschapper uitoefent via activering van eiwitkinases.

Er zijn meerdere ideeën over wat nu precies de functie is van de door cAMP gestuurde eiwitfosforylering in de zenuwmembraan. De ene mogelijkheid is dat door de negatieve fosfaatgroep een konformatieverandering wordt geïnduceerd die een ionenporie opent of sluit. Een ander idee is dat door fosforylering de activiteit van een enzym wordt gereguleerd dat via een afgeleid proces de membraanpermeabiliteit voor ionen verandert.

De laatste jaren is tevens gebleken dat ook het ion calcium een rol kan spelen als tweede boodschapper; de intracellulaire concentratie is  $0,1 - 1,0 \mu M$  maar extracellulair is  $1 mM$  aanwezig. Allerlei eerste boodschappers blijken cellulaire processen te besturen doordat ze het naar binnenvloeden van  $Ca^{2+}$  door de membraan heen mogelijk maken. Een belangrijke kandidaat voor het moleculaire mechanisme waardoor dit optreedt, is het fosfolipide fosfoinositol (PI), dat in de membraan een enorm hoge omzettingssnelheid heeft (fig. 5C). Aan de ionische kopgroep hiervan kunnen nog één of twee extra fosfaatgroepen veresterd worden, die het daarmee tot een extreem negatief geladen geheel maken. Deze hele kopgroep, met of zonder fosfaten kan, na receptoractivatie, worden opgesplitst en het direct gevolg is dat calciumionen door de membraan heen naar binnen vloeien. Speciale calciumbindende eiwitten zouden hierdoor geactiveerd worden en als regulerende faktor optreden voor allerlei enzymatische processen. Dit gebeurt waarschijnlijk weer via eiwitkinases, waarbij het calciumbindende eiwit als regulator fungeert.

**Samenvattend:** een neurotransmitter activeert de postsynaptische membraan enerzijds door de directe influx van  $Ca^{2+}$  te verhogen, anderzijds door de productie van cAMP te induceren, dat zelf via eiwitfosforylering ook een effect heeft op de doorlaatbaarheid van de membraan voor ionen. Acetylcholiné is een zogenoemde exciterende neurotransmitter. Er zijn ook remmende (inhiberende), die er juist voor zorgen dat de ionenflux niet plaatsvindt: de postsynaptische membraan wordt gehyperpolariseerd, wat betekent dat hij een grotere negatieve potentiaal krijgt ten opzichte van het cytoplasma. Meer pakketjes van een exciterende neurotransmitter zijn dan nodig om een elektrisch signaal te kunnen genereren (zie ook fig. 3).

## Fijnregulering van de transmissie

De synaptische transmissie vindt dus plaats door toedoen van chemische communicatie tussen pre- en postsynaptische membraan. Een fijnregulering hiervan wordt uitgevoerd doordat andere molekulen zoals hormonen invloed hebben op diverse stappen in dit proces. De prikkeloverdracht kan op meerdere manieren worden veranderd. Er zijn stoffen die regelrecht op de postsynaptische receptor werken en daarmee de effectiviteit van de neurotransmissie moduleren (stimuleren of remmen). Andere stoffen werken juist presynaptisch en kunnen daarbij de membraan de- of hyperpolariseren, en daarmee de versmelting met de synaptische blaasjes en dus de uitstoot van neurotransmitter beïnvloeden. De neurotransmitter kan na binding met de receptor worden afgebroken, maar ook vindt heropname plaats door de presynaptische membraan. Deze heropname kan worden geblokkeerd, terwijl ook de aanmaak van neurotransmitter kan worden veranderd (fig. 6, midden onder), evenals de (her)opslag in de synaptische blaasjes.

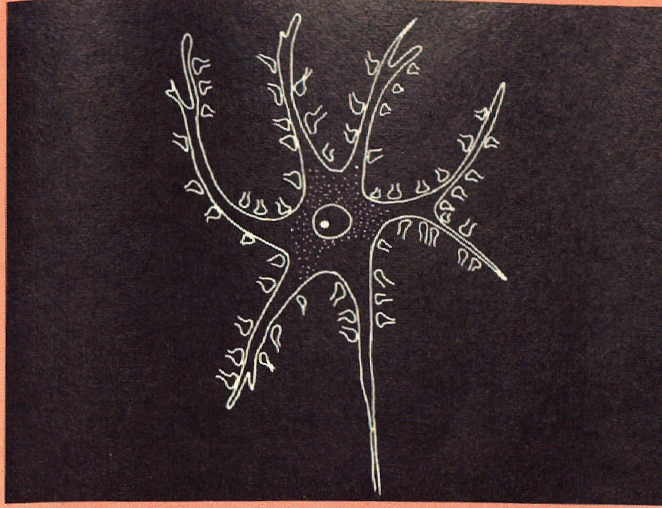
## Trofe werking van hormonen

Van hormonen is bekend dat ze verantwoordelijk zijn voor twee soorten invloeden op hun doelcellen, respectievelijk organen. 1) zij activeren of remmen een snelheidsbeperkend enzym in een specifieke reactieteketen die leidt tot de productie van een ander enzym of een bepaald benodigd stofwisselingsproduct (bijvoorbeeld glucagon stimuleert fosforilase a en b, en daarmee de suikerstofwisseling (vergelijk figuur 6, midden onder); 2) zij stimuleren of remmen de *algehele stofwisseling* in de betrokken doelcel/orgaan. Dit laatste gebeurt door regulatie van de aanmaaksnelheid van nieuwe eiwitten, zowel structurele als functione-

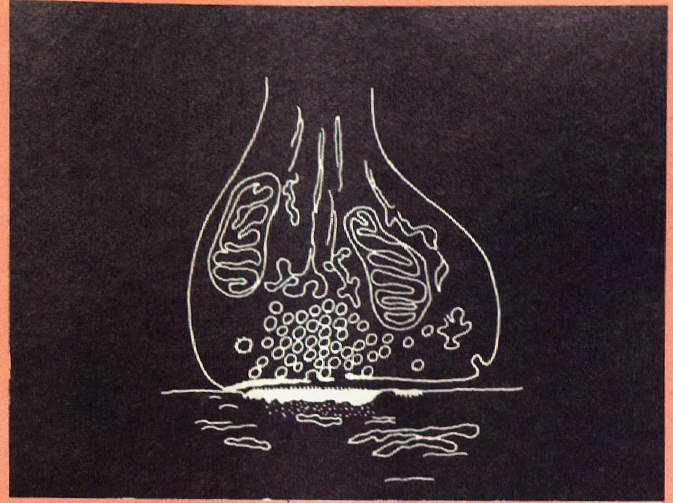


*Jellemer Jolles (31, neurochemicus, experimenteel psycholoog), studeerde chemie en psychologie, en tevens filosofie aan de Rijksuniversiteit Utrecht. Sinds 3 1/2 verricht hij als wetenschappelijk medewerker verbonden aan de afdeling Moleculaire Neurobiologie van de RU Utrecht, een promotieonderzoek over de correlatie tussen de invloed van hypofysehormonen op het gedrag en die op moleculaire gebeurtenissen in de hersencelmembraan.*

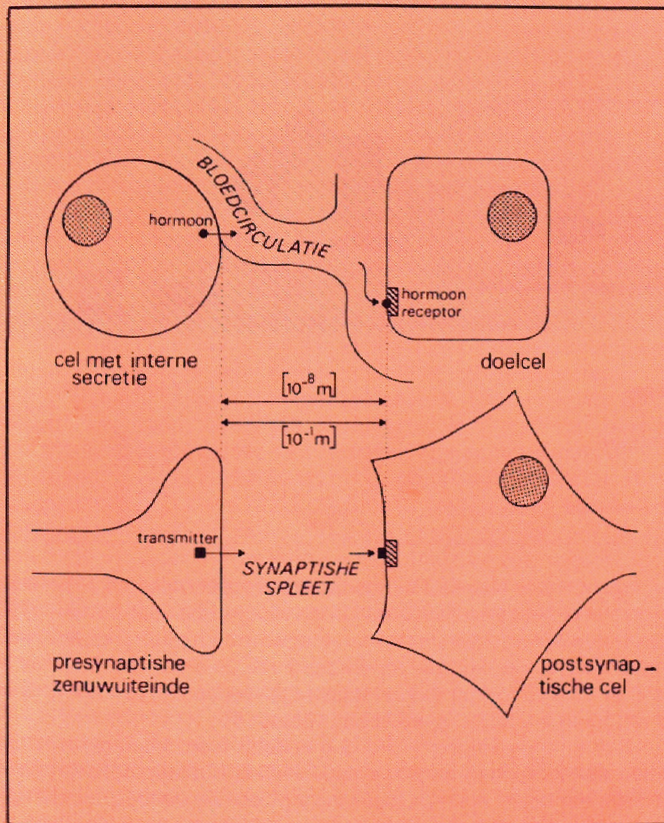




**ZENUWCEL** met dendrieten, axon en eindknopjes. (Figuur 5a)



**EINDKNOPJE** met mitochondriën en synaptische blaasjes. (Fig. 5b)

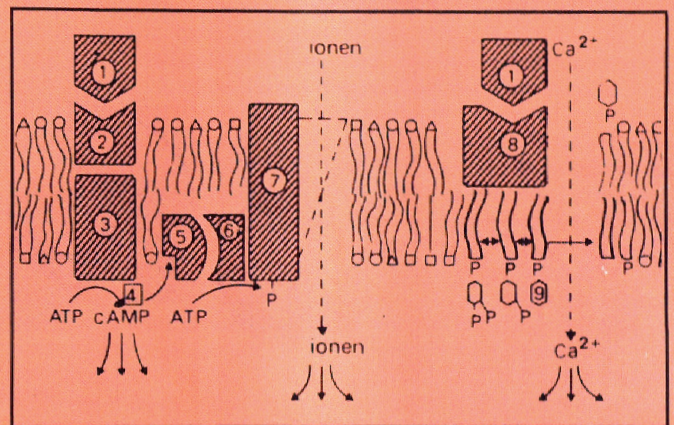


**ANALOGIE** in het overbruggen van een chemische boodschap tussen het hormonale systeem en het zenuwstelsel (vrij naar Greengard). (Figuur 4)

le (zie ook fig. 6, rechtsonder). We zien de cel, het orgaan, dan uitgroeien, de doelcel blijkt zich 'lekker te voelen' in aanwezigheid van het hormoon, en we spreken over zogenoemde trofe werking. Voorbeelden: groeihormonen en anabole steroïd hormonen; de laatste werden vroeger veel toegepast na zware operaties om aan te sterken (algehele werking), maar veroorzaken ook vermannelijking (specifieke werking). Beide processen verlopen meestal via tweede boodschappers (fig. 6).

### Ontstaan van geheugen

Neurohormonen en neurotransmitters zullen voor hun invloed op fysiologische veranderingen, zoals willekeurige spiercontracties en korte termijn geheugen, gebruik maken van processen in de zenuwcel als modulatie van enzymactiviteit, die op relatief korte termijn effect sorte-



**CHEMISCHE PROCESSEN** op het niveau van de synaptische membraan (links) De eerste boodschapper (1) bindt aan een membraanreceptor (2). Daardoor wordt een enzym geactiveerd dat uit ATP het cAMP maakt en daarom adenylcyclase (3) heet. Deze tweede boodschapper (4) beïnvloedt de activiteit van cytoplasmatische enzymen, maar ook membraangebonden eiwitkinasen (5+6). Deze enzymen bestaan uit tenminste twee subeenheden. Als het cAMP bindt aan de reguleer-eenheid (5), dissocieert het holoenzym zodat de dan vrijkomende, katalytische eenheid (6) een substraateiwit (7) kan fosforyleren met behulp van ATP. Dit substraateiwit reguleert de doorlaatbaarheid voor ionen. Een alternatief mechanisme (rechts) toont binding van de eerste boodschapper aan een lipide kinase (8). De gefosforyleerde lipiden (9) openen een calciumkanaal. De uit veranderde membraanpermeabiliteit resulterende ionenstroom ( $\text{Na}^+$  en  $\text{K}^+$ ),  $\text{Ca}^{2+}$  als tweede boodschapper, en fosfolipiden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de generatie van het nieuwe signaal. (Figuur 5c)

ren. Daarentegen zal hun zogenoemde trofe activiteit op de zenuwcel de moleculaire basis vormen voor meer permanente veranderingen (lange termijn geheugen). De trofe activiteit (verhoogde eiwitbiosynthese) zal tot uiting kunnen komen in de uitgroei van bestaande of vorming van nieuwe uitlopers en synaptische contacten (fig. 2). Overigens is het goed zich bij gebruik van het begrip geheugen te realiseren dat dit is opgebouwd uit meerdere componenten als aandacht, motivatie, opwindings, vastleggen van informatie en zich herinneren (retrieval). De eerstgenoemde processen zijn ook betrokken bij de perceptie. Deze en de 'retrieval' spelen vaak een doorslaggevende rol in de beïnvloeding van het 'geheugen'.

J. Jolles